


3-Cinnamyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane compounds, process for their preparation and medicaments containing these compounds

Patent number: DE3730224
Publication date: 1989-03-23
Inventor: SCHOEN UWE DIPL CHEM DR (DE); KEHRBACH WOLFGANG DIPL CHEM DR (DE); BUSCHMANN GERD (DE); KUEHL ULRICH (DE); ZIEGLER DIETER (DE)
Applicant: KALI CHEMIE PHARMA GMBH (DE)
Classification:
- international: **C07D471/08; C07D471/10; C07D471/00;** (IPC1-7): A61K31/495; C07D471/08
- european: C07D471/08; C07D471/10
Application number: DE19873730224 19870909
Priority number(s): DE19873730224 19870909

Also published as:

 DD282228 (A5)

[Report a data error here](#)

Abstract of DE3730224

Novel 3-cinnamyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane compounds of the general formula I are described in which R<1> denotes alkyl, cycloalkylalkyl or benzyl, R<2> denotes hydrogen or lower alkyl, R<3> denotes hydrogen or lower alkyl or R<2> and R<3> together form an alkylene chain and R<4> stands for a cinnamyl group which is optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, nitro or trifluoromethyl. The compounds have pharmacologically useful properties, in particular cardioactive properties.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Best Available Copy

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3730224 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 37 30 224.8
㉑ Anmeldetag: 9. 9. 87
㉒ Offenlegungstag: 23. 3. 89

㉓ Int. Cl. 4:
C07D 471/08
A 61 K 31/495
// (C07D 471/08,
221:00)C07D 211/90

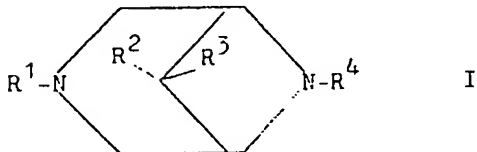
DE 3730224 A1

㉔ Anmelder:
Kali-Chemie Pharma GmbH, 3000 Hannover, DE

㉕ Erfinder:
Schön, Uwe, Dipl.-Chem. Dr., 3167 Burgdorf, DE;
Kehrbach, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr.; Buschmann,
Gerd, 3000 Hannover, DE; Kühl, Ulrich, 3007
Gehrden, DE; Ziegler, Dieter, 3003 Ronnenberg, DE

㉖ 3-Cinnamyl-3,7-diazabicyclo(3,3,1) nonan-Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

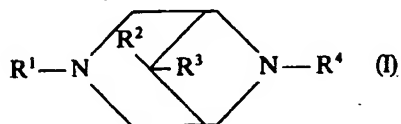
Es werden neue 3-Cinnamyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I



beschrieben, worin
R¹ Alkyl, Cycloalkylalkyl oder Benzyl bedeutet,
R² Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet,
R³ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet oder
R² und R³ gemeinsam eine Alkylenkette bilden, und
R⁴ für eine gegebenenfalls durch Halogen, niederes Alkyl,
niederes Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder Trifluormethyl substituierte Cinnamylgruppe steht.
Die Verbindungen besitzen pharmakologisch wertvolle, insbesondere herzwirksame Eigenschaften.

DE 3730224 A1

1. 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I



10 worin

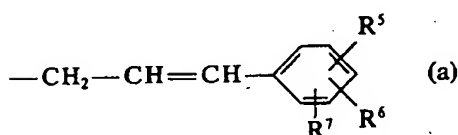
R¹ eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4–9 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet und

15 R³ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet oder

R² und R³ gemeinsam eine Alkylkette mit 3–6 Kohlenstoffatomen bilden und

R⁴ eine Cinnamylgruppe der allgemeinen Formel a



25 bedeutet, worin

R⁵ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Hydroxy bedeutet,

R⁶ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder, falls R⁵ Wasserstoff ist, auch Trifluormethyl oder Nitro bedeutet, und

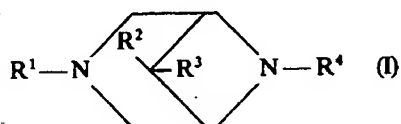
30 R⁷ Wasserstoff oder, falls R⁵ und R⁶ niederes Alkoxy sind, auch niederes Alkoxy bedeutet, und deren Säureadditionssalze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R¹ eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4–7 Kohlenstoffatomen bedeutet.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R² und R³ je niederes Alkyl bedeuten oder gemeinsam eine Alkylkette mit 3–6 Kohlenstoffatomen bilden.

4. Arzneimittel, enthaltend eine pharmakologisch wirksame Menge einer 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindung gemäß Anspruch 1 und übliche pharmazeutische Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

5. Verfahren zur Herstellung von 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I



45 worin

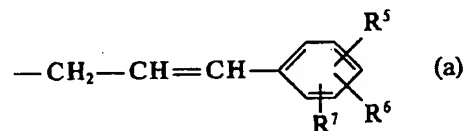
R¹ eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4–9 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet und

50 R³ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet oder

R² und R³ gemeinsam eine Alkylkette mit 3–6 Kohlenstoffatomen bilden und

R⁴ eine Cinnamylgruppe der allgemeinen Formel a



60 bedeutet, worin

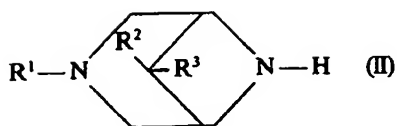
R⁵ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet, und

R⁶ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder, falls R⁵ Wasserstoff ist, auch Trifluormethyl oder Nitro bedeutet, und

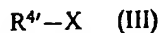
65 R⁷ Wasserstoff oder, falls R⁵ und R⁶ niederes Alkoxy sind, auch niederes Alkoxy bedeutet, und deren Säureadditionssalzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

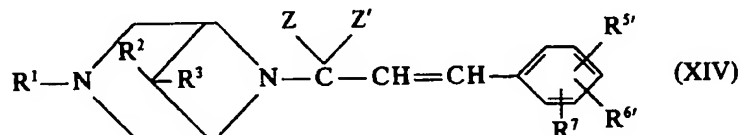
a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



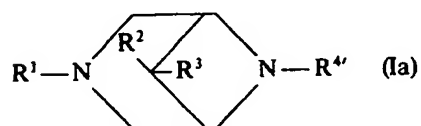
worin R¹, R² und R³ obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III



worin R⁴' die für R⁴ angegebene Bedeutung mit Ausnahme hydroxysubstituierter Gruppen besitzt und X eine aminolytisch abspaltbare Gruppe bedeutet, umgesetzt oder
b) Verbindungen der allgemeinen Formel XIV

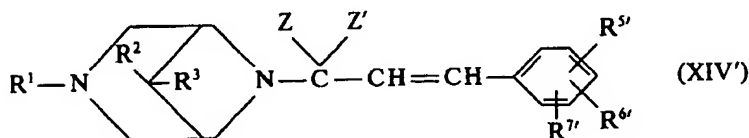


worin R¹, R², R³ und R⁷' obige Bedeutung besitzen, R⁵' und R⁶' die für R⁵ und R⁶ oben angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Hydroxy besitzen und Z und Z' gemeinsam Sauerstoff bedeuten oder Z für Hydroxy und Z' für Wasserstoff stehen, reduziert, und in den erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



worin R¹, R², R³ und R⁴' obige Bedeutung besitzen, Methoxysubstituenten in Hydroxy überführt und gewünschtenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel XIV'



worin

R¹ eine Alkylgruppe mit 1—6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4—9 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet und

R³ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet oder

R² und R³ gemeinsam eine Alkylkette mit 3—6 Kohlenstoffatomen bilden und

R⁵' Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet,

R⁶' Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl oder, falls R⁵' Wasserstoff ist, auch Trifluormethyl oder Nitro bedeutet, und

R⁷' Wasserstoff oder, falls R⁵' und R⁶' niederes Alkoxy sind und R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl sind, auch niederes Alkoxy bedeutet, und

Z und Z' gemeinsam Sauerstoff bedeuten oder Z für Hydroxy und Z' für Wasserstoff stehen,

und deren Säureadditionssalze.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Cinnamyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen und deren Salze sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und Verfahren und Zwischenprodukte zur Herstellung dieser Verbindungen.

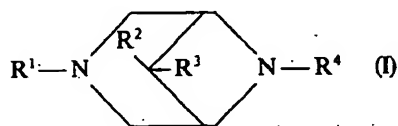
Aus der DE-OS 26 58 558 sind 3-Alkanoyl- und 3-Aroyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Derivate bekannt, für welche zentralanalgetische Wirkungen angegeben werden. Aus DE-OS Phenylalkylreste substituierte 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Derivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften bekannt. In der EP-A-00 00 074 werden 7-Benzyl-3-phenylalkyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Derivate mit ebenfalls antiarrhythmischen Wirkungen beschrieben. Weitere 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Derivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften sind aus der

EP-A-01 03 833 bekannt.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zu entwickeln.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen in 3-Stellung durch einen Cinnamylrest substituierten 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere wertvolle herzwirksame Eigenschaften, besitzen. Sie zeichnen sich durch eine zur Beeinflussung ischämisch bedingter Herzkrankheiten günstigen Wirkungsprofil aus.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

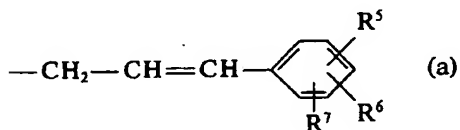
R¹ eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4–9 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet und

R³ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet oder

R² und R³ gemeinsam eine Alkylkette mit 3–6 Kohlenstoffatomen bilden und

R⁴ eine Cinnamylgruppe der allgemeinen Formel a



bedeutet, worin

R⁵ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Hydroxy bedeutet,

R⁶ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder, falls R⁵ Wasserstoff ist, auch Trifluormethyl oder Nitro bedeutet, und

R⁷ Wasserstoff oder, falls R⁵ und R⁶ niederes Alkoxy sind, auch niederes Alkoxy bedeutet,

und deren Säureadditionssalze.

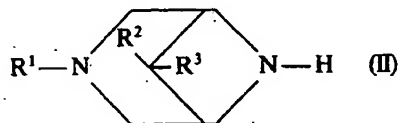
Sofern in den Verbindungen der Formel I R¹ für eine Alkylgruppe steht, kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Eine Cycloalkylalkylgruppe R¹ kann 4 bis 9, vorzugsweise 4 bis 7, Kohlenstoffatome enthalten. Als besonders geeignete Reste R¹ haben sich Alkyl- und Cycloalkylalkylreste, insbesondere verzweigte Alkylreste, erwiesen.

Sofern die Substituenten R² und R³ niederes Alkyl darstellen, können diese Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Die Alkylgruppen R² und R³ sind zweckmäßigerweise gleichartig, können jedoch auch verschieden sein. Sofern R² und R³ gemeinsam eine Alkylkette bilden, kann diese 3 bis 6, vorzugsweise 4 bis 5, Kohlenstoffatome enthalten.

Sofern in den Verbindungen der Formel I in dem Rest R⁴ die Substituenten R⁵ bis R⁷ der Cinnamylgruppe a niedere Alkylgruppen darstellen oder enthalten, können diese 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten. Halogensubstituenten R⁵ und/oder R⁶ stellen vorzugsweise Chlor dar. Vorzugsweise ist der Cinnamylrest R⁴ unsubstituiert oder durch Halogen oder Methoxy mono- oder auch disubstituiert.

Erfindungsgemäß werden die neuen 3-Cinnamyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze erhalten, indem man in an sich bekannter Weise

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II

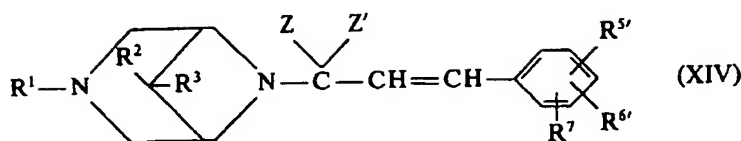


worin R¹, R² und R³ obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

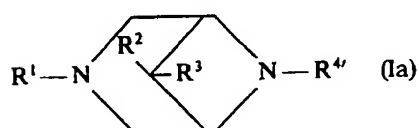


worin R^{4'} die für R⁴ angegebene Bedeutung mit Ausnahme hydroxysubstituierter Gruppen besitzt und X eine aminolytisch abspaltbare Gruppe bedeutet, umgesetzt oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel XIV



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^7 obige Bedeutung besitzen, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ die für R^5 und R^6 oben angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Hydroxy besitzen und Z und Z' gemeinsam Sauerstoff bedeuten oder Z für Hydroxy und Z' für Wasserstoff stehen, reduziert, und in den erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



worin R^1 , R^2 , R^3 und $R^{4'}$ obige Bedeutung besitzen, Methoxysubstituenten in Hydroxy überführt und gewünschtenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III kann auf an sich bekannte Weise unter zur Alkylierung von Aminen üblichen Bedingungen erfolgen. So wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel unter basischen Bedingungen durchgeführt. Als aminolytisch abspaltbare Reste in den Verbindungen der Formel III kommen bevorzugt Halogene wie Chlor oder Brom oder auch organische Sulfonsäurereste in Frage, beispielsweise Reste von Niederalkansulfonsäuren wie z. B. Methansulfonsäure oder von aromatischen Sulfonsäuren wie Benzolsulfonsäure oder durch niederes Alkyl oder Halogen substituierten Benzolsulfonsäuren, z. B. Toluolsulfonsäuren oder Brombenzolsulfonsäuren. Als inerte organische Lösungsmittel eignen sich insbesondere aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Äther, insbesondere cyclische Äther wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder Gemische aus den vorgenannten Lösungsmitteln. Zweckmäßigerweise wird die Reaktion in Gegenwart mindestens einer äquivalenten Menge einer Base durchgeführt. Beispiele geeigneter Basen sind Alkalimetallcarbonate, Alkalimetallamide, Alkalimetallhydride, lithiumorganische Verbindungen wie Niederalkyllithium oder Phenyllithium. So erweist sich beispielsweise die Verwendung von Kaliumcarbonat in Dimethylformamid oder von n-Butyllithium in Tetrahydrofuran oder von Lithiumamid in Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid als zweckmäßig. Die Reaktionstemperatur kann je nach Art der verwendeten Base variieren und zwischen ca. 0°C und Siedetemperatur des Lösungsmittels, insbesondere zwischen ca. 0°C und 80°C gewählt werden. Die Reaktionsdauer kann je nach Art der gewählten Reaktionsbedingungen zwischen 2 und 12 Stunden betragen.

Die Reduktion von Verbindungen der Formel XIV gemäß Verfahrensvariante b kann nach an sich zur Reduktion von Amidinen üblichen Methoden erfolgen. Als Reduktionsmittel eignen sich komplexe Metallhydride. So erweisen sich beispielsweise zur Reduktion von Amidinen der Formel XIV komplexe Aluminiumhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)-dihydroaluminat in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem offenkettigen oder cyclischen Äther wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls im Gemisch mit aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol als geeignet. Zur Reduktion von Aminocarbonolen der Formel XIV eignet sich außerdem auch Natriumborhydrid. Die Reduktion mit Natriumborhydrid kann in einem niederen Alkohol, beispielsweise Methanol, gegebenenfalls im Gemisch mit anderen inerten organischen Lösungsmitteln erfolgen. Die Reaktionstemperatur kann je nach Art des verwendeten Reduktionsmittels variieren. Als günstig erweisen sich Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

Verbindungen der Formel I, worin R^4 einen freien Hydroxysubstituenten enthält, können aus entsprechenden methoxysubstituierten Verbindungen der Formel I durch Ätherspaltung erhalten werden. Die Freisetzung der Hydroxygruppe kann nach an sich zur Phenolätherspaltung üblichen Methoden erfolgen. Als günstig erweist sich beispielsweise die Ätherspaltung durch Behandeln der Verbindungen mit Jodwasserstoffsäure in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel.

Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden. Säureadditionssalze können in üblicher Weise in die freien Basen überführt werden und diese gewünschtenfalls in bekannter Weise in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt werden. Als pharmakologisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I eignen sich beispielsweise deren Salze mit anorganischen Säuren, z. B. Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäuren, oder mit organischen Säuren, beispielsweise niederen aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren wie Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure oder Essigsäure, oder Sulfonsäuren, beispielsweise Niederalkansulfonsäuren wie Methansulfonsäure oder gegebenenfalls im Benzolring durch Halogen oder niederes Alkyl substituierte Benzolsulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure oder Cyclohexylaminosulfonsäure.

Die Ausgangscinnamyl-Verbindungen können in cis- oder trans-Form vorliegen. Je nach Konfiguration der verwendeten Ausgangsverbindungen ist der Cinnamylrest R^4 in den Endverbindungen cis- oder trans-konfiguriert.

riert.

Für den Fall, daß R^2 und R^3 verschieden sind, können die Verbindungen in zwei stereoisomeren Formen auftreten. Die vorliegende Erfindung umfaßt sowohl die Isomerengemische wie auch die reinen Isomeren dieser Verbindungen der Formel I. Isomerengemische können auf an sich bekannte Weise auf der Stufe der Endverbindungen oder auf einer Zwischenproduktstufe in einzelne Isomeren aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation oder durch säulenchromatographische Trennung.

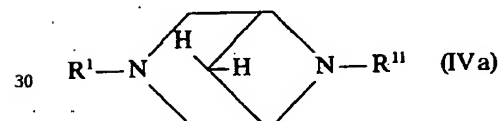
Die als Ausgangsverbindungen verwendeten 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel II sind aus den EP-A-00 00 074 und EP-A-01 03 833 und den DE-OS 24 28 792 und DE-OS 26 58 558 bekannt und/oder können nach den in diesen Schriften beschriebenen Methoden oder analog zu den in diesen Schriften beschriebenen Methoden auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Beispielsweise können Verbindungen der Formel II erhalten werden, indem man aus Verbindungen der Formel IV



20 worin R^1 , R^2 und R^3 obige Bedeutung besitzen und R^{11} Benzyl bedeutet, die Benzylgruppe R^{11} auf an sich bekannte Weise hydrogenolytisch abspaltet. Die hydrogenolytische Abspaltung der Gruppe R^{11} kann mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium/Kohle-Katalysators in einem organischen protischen, polaren Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Äthanol, erfolgen. Die Hydrierung kann zweckmäßig bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von ca. 5 bis 6 Atmosphären durchgeführt werden.

25 Ausgangsverbindungen der Formel IVa



35 worin R^1 und R^{11} obige Bedeutung besitzen, können in an sich bekannter Weise erhalten werden, indem man Piperidonverbindungen der allgemeinen Formel V



40 worin R^1 obige Bedeutung besitzt, mit Aminverbindungen der allgemeinen Formel VI

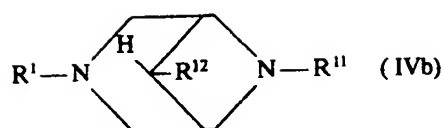


45 worin R^{11} obige Bedeutung besitzt, und 2 Mol Formaldehyd in einer Mannich-Reaktion zu Keto-Verbindungen der allgemeinen Formel VII



55 worin R^1 und R^{11} obige Bedeutung besitzen, umgesetzt und diese anschließend reduziert. Die Umsetzung der Amine der Formel VI mit Formaldehyd und den Piperidonen der Formel V kann unter für Mannich-Kondensationen üblichen Bedingungen erfolgen. Zum Beispiel kann die Umsetzung des Amins mit dem Piperidon und Formaldehyd, gewünschtenfalls in Form von Paraformaldehyd, in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem cyclischen Äther, einem halogenierten Kohlenwasserstoff oder vorzugsweise einem niederen Alkohol, in Gegenwart einer das Amin neutralisierenden Menge einer Säure, beispielsweise Eisessig oder Salzsäure erfolgen. Zweckmäßig wird die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Reduktion der entstandenen Keto-Verbindungen der Formel VII kann nach an sich zur Reduktion von Ketonen üblichen Methoden durchgeführt werden. Insbesondere eignet sich die Reduktion nach Wolff-Kishner mittels Hydrazin. Beispielsweise kann die Umsetzung mit Hydrazin in Gegenwart von Alkalimetallhydroxid in einem hochsiedenden Lösungsmittel, beispielsweise Triäthylenglycol, bei Siedetemperatur des Lösungsmittels erfolgen.

65 Verbindungen der Formel IVb



5

worin R^1 und R^{11} obige Bedeutung besitzen und R^{12} niederes Alkyl bedeutet, können aus den Verbindungen der Formel VII hergestellt werden, indem man diese in an sich bekannter Weise zunächst mit einem Alkylhalogenid in einer Grignard-Reaktion in die entsprechenden Carbinole überführt und anschließend auf an sich bekannte Weise die alkoholische Hydroxygruppe in eine abspaltbare Fluchtgruppe, z. B. eine Sulfonyloxygruppe, beispielsweise die Tosyloxygruppe, überführt und diese auf an sich bekannte Weise reaktiv absplaltet.

10

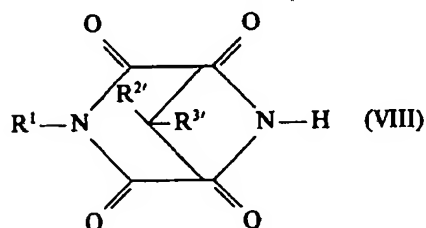
Verbindungen der Formel IVc



15

worin $R^{2'}$ und $R^{3'}$ die für R^2 und R^3 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff besitzen und R^1 und R^{11} obige Bedeutung besitzen, können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel VIII

20

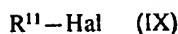


25

30

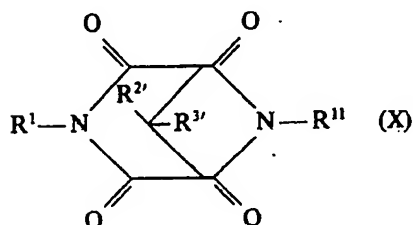
worin R^1 , $R^{2'}$ und $R^{3'}$ obige Bedeutung besitzen, erhalten werden. Hierzu werden die Tetraoxo-Verbindungen der Formel VIII zunächst mit Benzylhalogeniden der Formel IX

35



worin R^{11} obige Bedeutung besitzt und Hal für Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, steht, zu den N,N'-disubstituierten Tetraoxo-Verbindungen der Formel X

40



45

50

worin R^1 , $R^{2'}$, $R^{3'}$ und R^{11} obige Bedeutung besitzen, umgesetzt und diese anschließend zu den Verbindungen der Formel IVc reduziert. Die Umsetzung der Diimid-Verbindungen der Formel VIII mit den Verbindungen der Formel IX kann nach an sich zur Alkylierung von Imiden üblichen Methoden erfolgen.

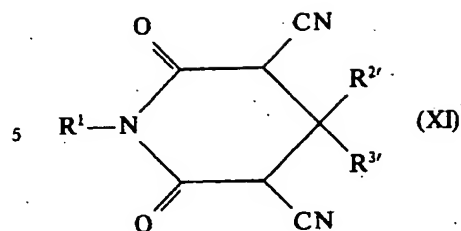
Die Umsetzung findet zweckmäßigerweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base bei erhöhter Temperatur, beispielsweise Siedetemperatur des Lösungsmittels, statt. So eignen sich beispielsweise Alkalimetallcarbonate oder -hydride in Dimethylformamid oder Alkalimetallalkoholate in einem niederen Alkohol. Zweckmäßigerweise wird das Benzylhalogenid im Überschuß eingesetzt.

55

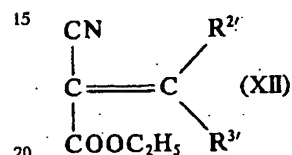
Die 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel VIII sind bekannt und/oder können nach der von Hörlein beschriebenen Methode (Eur. J. Med. Chem., 12, 301–305) hergestellt werden durch Ringschluß von 2,6-Dioxo-3,5-dicyanpiperidin-Verbindungen der Formel XI

60

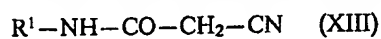
65



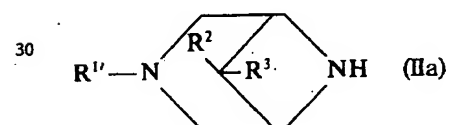
10 worin R¹, R² und R³ obige Bedeutung besitzen, in hochprozentigen Säure-Wasser-Gemischen. Die 2,6-Dioxo-3,5-dicyanopiperidine XI werden ihrerseits auf bekannte Weise erhalten durch Kondensation von entsprechend substituierten Alkyldicyanessigestern der Formel XII



worin R² und R³ obige Bedeutung besitzen, mit Cyanacetamiden der Formel XIII



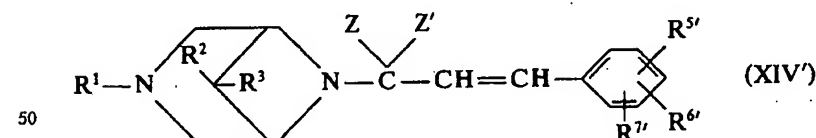
worin R¹ obige Bedeutung besitzt.
Verbindungen der Formel IIa



35 worin R² und R³ obige Bedeutung besitzen, und R¹ die für R¹ angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Benzyl besitzt, können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin R¹ Benzyl bedeutet, mit Verbindungen der Formel XVIII

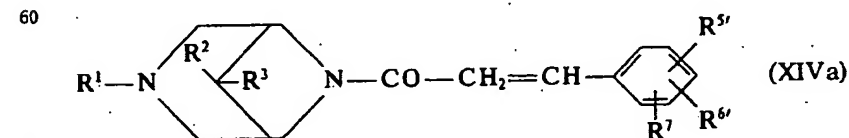


worin R¹ und X obige Bedeutung besitzen, alkyliert und anschließend die Benzylgruppe hydrogenolytisch abspaltet. Die Alkylierung erfolgt auf an sich bekannte Weise, z. B. unter den für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III angegebenen Bedingungen.
Verbindungen der Formel XIV'

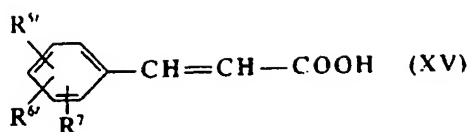


55 worin R¹, R², R³, R⁵, R⁶, Z und Z' obige Bedeutung besitzen, und R⁷ Wasserstoff oder, falls R⁵ und R⁶ niederes Alkoxy sind und R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl sind, auch niederes Alkoxy bedeutet, sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Erfindungsgemäß stellen die Verbindungen der Formel XIV wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Verbindungen, beispielsweise Verbindungen der Formel I dar.

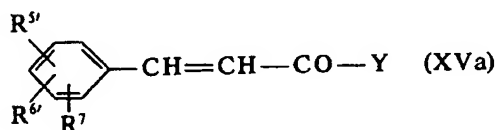
Die Amide der Formel XIVa



worin R¹, R², R³, R⁵, R⁶ und R⁷ obige Bedeutung besitzen, können auf an sich bekannte Weise erhalten werden, indem man Säuren der Formel XV



worin $\text{R}^{5'}$, $\text{R}^{6'}$ und R^7 obige Bedeutung besitzen oder deren reaktive Säurederivate mit Verbindungen der Formel II umgesetzt. Die Umsetzung von Säuren der Formel XV und ihren reaktiven Derivaten mit Verbindungen der Formel II kann nach an sich zur Amidbildung durch Aminoacylierung üblichen Methoden durchgeführt werden. Zweckmäßig werden die Säuren in an sich bekannter Weise durch Überführung in ein reaktionsfähiges Derivat aktiviert. Als reaktionsfähige Säurederivate kommen beispielsweise Säurehalogenide, insbesondere Chloride oder Bromide, oder gemischte Anhydride, z. B. Anhydride mit niederen Alkancarbonsäuren oder niederen Alkansulfonsäuren, insbesondere Essigsäure oder Methansulfonsäure in Frage. So eignen sich zur Umsetzung mit den Verbindungen der Formel II Verbindungen der Formel XVa

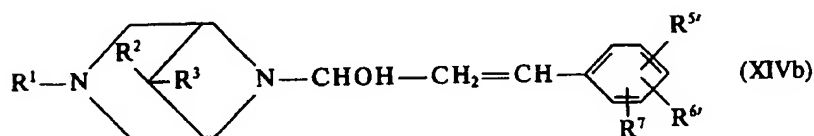


worin $\text{R}^{5'}$, $\text{R}^{6'}$ und R^7 obige Bedeutung besitzen und Y für Hydroxy, Halogen oder eine Acyloxygruppe $-\text{OY}'$ bedeutet, worin Y' für niederes Alkylcarbonyl oder niederes Alkylsulfonyl steht.

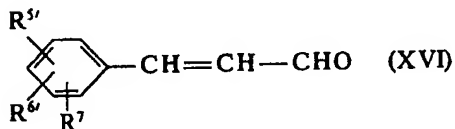
Die Überführung der freien Säuren der Formel XV in reaktive Säurederivate erfolgt auf an sich bekannte Weise. So können Säurehalogenide der Formel XVa z. B. durch Umsetzung der Säuren der Formel XV mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise Phosphortrichlorid, Phosphorpentabromid oder Thionylchlorid erhalten werden. Gewünschtenfalls kann die Umsetzung in Gegenwart von Pyridin oder einer anderen tertiären organischen Base durchgeführt werden. Gemischte Säureanhydride können z. B. durch Umsetzung von Säuren der Formel XV oder deren Alkalimetallsalzen mit einem entsprechenden organischen Säurechlorid in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Halogenkohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base, beispielsweise Pyridin, erhalten werden.

Die Umsetzung der Säurederivate der Formel XVa mit den Verbindungen der Formel II kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -30°C und Siedetemperatur des Lösungsmittels erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, cyclische Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder Gemische dieser Lösungsmittel. Gewünschtenfalls kann die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes durchgeführt werden. Als säurebindende Mittel eignen sich anorganische Basen, insbesondere Alkalimetallcarbonate und organische Basen, insbesondere tertiäre Niederalkylamine und Pyridine.

Aminocarbinolverbindungen der Formel XIVb



worin R^1 , R^2 , R^3 , $\text{R}^{5'}$, $\text{R}^{6'}$ und R^7 obige Bedeutung besitzen, können beispielsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit einem Aldehyd der Formel XVI



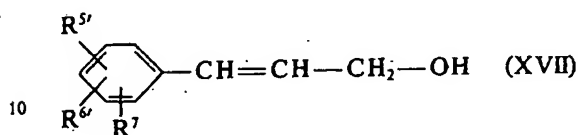
worin $\text{R}^{5'}$, $\text{R}^{6'}$ und R^7 obige Bedeutung besitzen, kondensiert.

Die Umsetzung der Aldehyde der Formel XVI mit den Verbindungen der Formel II kann nach an sich zur Herstellung von Aminoalkoholen üblichen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise kann die Kondensation der Aldehydverbindungen der Formel XVI mit den cyclischen Aminverbindungen der Formel II durch Erhitzen in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten polaren Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, erfolgen.

Die Säuren der Formel XV und die Aldehyde der Formel XVI sind bekannt und/oder können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III sind bekannt und/oder können auf an sich bekannte Weise erhalten werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel III ausgehend von Säuren der Formel XV oder deren Niederalkylestern oder Aldehyden der Formel XVI erhalten werden, indem man diese zunächst zu Carbinolverbindungen der Formel XVII

5



15 worin R^{5'}, R^{6'} und R⁷ obige Bedeutung besitzen, reduziert und anschließend in an sich bekannter Weise die alkoholische Hydroxygruppe in eine aminolytisch abspaltbare Gruppe X überführt. Als Reduktionsmittel zur Reduktion der Säuren der Formel XV oder deren niederen Alkylestern und der Aldehyde der Formel XVI zu den Carbinolen der Formel XVII eignen sich komplexe Metallhydride, beispielsweise Lithiumaluminiumhydride und im Falle von Aldehyden auch Natriumborhydrid. Zur Einführung eines Halogenidrestes X können die Carbinol-Verbindungen der Formel XVII beispielsweise mit der entsprechenden Halogenwasserstoffsäure umgesetzt werden. Hierzu wird die Verbindung der Formel XVII zweckmäßigerweise in einer wässrigen Lösung der Halogenwasserstoffsäure zum Sieden erhitzt. Zur Einführung eines Sulfonsäurerestes X werden die Verbindungen der Formel XVII zweckmäßigerweise mit dem entsprechenden Sulfonsäurechlorid umgesetzt. Die Umsetzung kann beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan bei Raumtemperatur erfolgen.

20 Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften, insbesondere herzkreislaufwirksame Eigenschaften. Die Verbindungen zeichnen sich durch ausgeprägte Herzfrequenzsenkende Wirkungen mit einem günstigen Wirkungsprofil aus. So weisen die Verbindungen neben einer bradycarden Wirkung auch calciumantagonistische Eigenschaften auf und haben einen günstigen Einfluß auf den Herzrhythmus.

30 Die herzwirksamen Eigenschaften der Verbindungen lassen sich in pharmakologischen Standardtestmethoden an Tieren und in vitro nachweisen.

Die Wirkung der Substanzen auf die Herzfrequenz und EKG-Parameter bei i.v.-Dauerinfusion in narkotisierten Ratten wird nach der Methode von Buschmann et al. (J. Cardiovascular Pharmacol., 2, 777—781 [1981]) bestimmt.

35 Männliche Wistar-Ratten (330—370 g Körpergewicht) werden durch i.p.-Applikation von 1,25 g/kg Urethan narkotisiert und tracheotomiert. Nach einer Äquilibrationsphase von 10 Minuten wird mit den Messungen begonnen. In einer Vorlaufphase von 5 Minuten werden die Ausgangswerte gemessen. Anschließend werden die Prüfsubstanzen gelöst in isotonischer Natriumchloridlösung (gegebenenfalls mit Zusatz eines Lösungsvermittlers) als Dauerinfusion i.v. appliziert, beginnend mit einer Dosis von 0,01 µmol/kg/min. Die Dosis wird alle 10 Minuten ohne Erhöhung des Infusionsvolumens auf das 10fache gesteigert. Die Herzfrequenz (FRQ) wird aus dem Elektrokardiogramm (EKG) bestimmt. In dieser Versuchsanordnung zeigen die Substanzen in Dosisbereichen von unter 100 µmol/kg herzfrequenzsenkende Wirkungen.

40 Aufgrund der vorstehend beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere der herzfrequenzsenkenden Wirkungen eignen sich die Substanzen zur Prophylaxe und Behandlung von Herzkreislaufkrankungen, insbesondere ischämisch bedingter Herzkrankheiten.

45 Die zu verwendenden Dosen können individuell verschieden sein und variieren naturgemäß je nach Art des zu behandelnden Zustandes, der verwendeten Substanz und der Applikationsform. Zum Beispiel werden parenterale Formulierungen im allgemeinen weniger Wirkstoff enthalten als orale Präparate. Im allgemeinen eignen sich jedoch für Applikationen an größeren Säugetieren, insbesondere Menschen, Arzneiformen mit einem Wirkstoffgehalt von 5—50 mg pro Einzeldosis.

50 Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in galenischen Zubereitungen wie z. B. Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen enthalten sein. Diese galenischen Zubereitungen können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden unter Verwendung üblicher fester Trägerstoffe wie z. B. Milchzucker, Stärke oder Talkum oder flüssiger Verdünnungsmittel wie z. B. Wasser, fetten Ölen oder flüssigen Paraffinen und unter Verwendung von pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, beispielsweise Tablettensprengmitteln, Lösungsvermittlern oder Konservierungsmitteln.

55 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, jedoch deren Umfang in keiner Weise beschränken.

60 Sofern die in den nachfolgenden Beispielen hergestellten Verbindungen nicht durch ihren Schmelzpunkt charakterisiert sind, werden sie durch die Retentionszeit im Gaschromatographen charakterisiert.

Die Retentionszeitmessung wurde unter folgenden Bedingungen vorgenommen:

verwendeter Gaschromatograph: Gaschromatograph der Fa. Hewlett Packard mit der Typenbezeichnung 5750G,

65 verwendeter Detektor: Flammenionisationsdetektor;

Detektortemperatur: 300°C,

Injektionstemperatur: 290°C,

Aufheizgeschwindigkeit von 80 auf 280°C; 15°C/min.

Es wurden die folgenden zwei Typen von Säulen verwendet:

Säule Typ A*:

30 m Länge, 0,75 mm Innendurchmesser, Methylsilicon-Innenbeschichtung mit einer Filmdicke von 1 µm; Trägergas Stickstoff, Durchlaufgeschwindigkeit 12 ml/min.

Säule Typ B:**

6 Fuß Länge, 1/8 Zoll Innendurchmesser, gefüllt mit einem Füllmittel auf SiO₂-Basis mit einer Korngröße von 80/100***; Trägergas Stickstoff, Durchlaufgeschwindigkeit 22 ml/min.

* = Säule Typ SPB1 der Fa. Supelco.

** = Säule Typ OV1 der Fa. Supelco.

*** = Supelcoport® der Fa. Supelco.

Beispiel 1

7-Cinnamyl-3-n-butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan

1,5 g 3-Butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan werden in 20 ml Dichlormethan gelöst, und die Lösung wird mit einer Lösung von 1,2 g Cinnamylchlorid in 20 ml Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur reagieren gelassen.

Zur Aufarbeitung und weiteren Reinigung wird der die rohe Titelverbindung enthaltende Rückstand in wäßriger Zitronensäurelösung aufgenommen, wobei die Titelverbindung als zitronensaures Salz in Lösung geht. Zur Abtrennung nicht basischer Verunreinigungen wird die Lösung mit Diäthyläther extrahiert. Anschließend wird die wäßrige Lösung mit verdünnter wäßriger Natronlauge alkalisch gestellt, wobei die Titelverbindung wieder als Base freigesetzt wird. Diese wird mit Diäthyläther extrahiert. Nach Trocknen des Ätherextraktes über Magnesiumsulfat wird die ätherische Lösung filtriert und der Äther abdestilliert. Es werden 1,4 g 7-Cinnamyl-3-n-butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan als ölige Base erhalten.

Gaschromatographie: Säule B, Retentionszeit: 6,21 min.

Beispiel 2

7-Cinnamyl-3-isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan

3 g 3-Isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung mit 0,6 g Lithiumamid versetzt und anschließend 60 Minuten lang bei einer Temperatur von 60°C weitergerührt. Nach dem Abkühlen der Lösung wird tropfenweise eine Lösung von 4,1 g Cinnamylchlorid in 25 ml Dimethylformamid zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 Stunden bei 40°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der die Titelverbindung enthaltende Rückstand mit wäßriger Zitronensäurelösung versetzt und wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Es werden 3,1 g 7-Cinnamyl-3-isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan als ölige Base erhalten.

Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 12,45 min.

Beispiel 3

7-Cinnamyl-3-benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan

A) 3,9 g Zimtsäurechlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst, und zu dieser Lösung wird unter Eiskühlung eine Lösung von 5,5 g 3-Benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan in 10 ml Dichlormethan zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird zur Aufarbeitung das Lösungsmittel abdestilliert und der das gebildete 7-Cinnamoyl-3-benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan enthaltende Rückstand mit Wasser aufgenommen. Zur Entfernung nichtbasischer Anteile wird mit Essigsäureäthylester extrahiert. Sodann wird die wäßrige Phase mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt und das Reaktionsprodukt mit Essigester extrahiert. Der Essigesterextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Als Rückstand erhält man 5 g 7-Cinnamoyl-3-benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan.

Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 19,96 min.

B) 0,8 g des vorstehenden Produktes werden in 20 ml Toluol gelöst, und zu der Lösung werden bei Raumtemperatur tropfenweise 0,9 ml einer 3,4molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-dihydroaluminat (Red-Al®) in Toluol gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch weitere 12 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung des die Titelverbindung enthaltenden Reaktionsgemisches werden nacheinander 5 ml Wasser, 5 ml 20%ige wäßrige Natronlauge und erneut 15 ml Wasser zugegeben. Von dem gebildeten Aluminatniederschlag wird abfiltriert, und das Filtrat wird mit Essigsäureäthylester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung erhält man als Rückstand 0,5 g 7-Cinnamyl-3-benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan als Öl.

Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 15,39 min.

Analog zu den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren können auch die in der nachstehenden Tabelle 1 angeführten Verbindungen der Formel 1 erhalten werden.

Tabelle 1

| 5 Bei- spiel Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ = diphenylmethyl subst. durch | | | Bemerkungen Gaschromat. Retentionszeit RT der Base in min. (Säule A oder B) |
|---------------------------|--|------------------------------------|-------------------|---|----------------|----------------|---|
| | | | | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ | |
| 10 4 | Cyclopropyl—CH ₂ — | CH ₃ — | CH ₃ — | H | H | H | RT: 13,15 (A) |
| 5 | (CH ₃) ₂ CH— | —(CH ₂) ₄ — | | H | H | H | RT: 13,87 (A) |
| 6 | (CH ₃) ₂ CH—CH ₂ — | —(CH ₂) ₄ — | | H | H | H | RT: 14,81 (A) |
| 15 7 | Cyclopropyl—CH ₂ — | —(CH ₂) ₄ — | | H | H | H | RT: 7,14 (B) |
| 8 | Benzyl | —(CH ₂) ₄ — | | H | H | H | RT: 18,91 (A) |
| 9 | Cyclohexyl—CH ₂ — | CH ₃ — | CH ₃ — | H | H | H | RT: 15,04 (A) |

20.

Die verwendeten Ausgangsstoffe werden nach den folgenden allgemeinen Arbeitsvorschriften hergestellt:

A) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 3,7-disubstituierten 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel X durch Umsetzung von 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel VIII mit Benzylhalogeniden der Formel IX.

25 a) Umsetzung von N-monosubstituierten Verbindungen der Formel VIII, worin R¹ nicht = H.

Eine Mischung aus 0,1 Mol der Imid-Verbindung der Formel VIII, 0,2 Mol Kaliumcarbonat und 0,15 Mol Benzylhalogenid der Formel IX in 390 ml Dimethylformamid wird 3 bis 7 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird von dem gebildeten Niederschlag anorganischer Salze abfiltriert und die klare Lösung bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in Wasser und Essigester gelöst. Die organische Lösung wird abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Falls die gebildete Tetraoxo-Verbindung der Formel X hierbei bereits kristallin anfällt, genügt zur weiteren Reinigung eine einfache Umkristallisierung. Andererseits kann es notwendig sein, daß erhaltene Rohprodukt säulen-chromatographisch über Kieselgel oder Aluminiumoxid unter Verwendung von Essigester-Hexan-Gemischen als Elutionsmittel zu reinigen.

35 b) Umsetzung solcher Verbindungen der Formel VIII, worin R¹ = H.

Zur Disubstitution der Verbindungen der Formel VIII, worin R¹ = H durch die Benzylhalogenide der Formel IX wird die vorstehende allgemeine Arbeitsvorschrift zur Monosubstituierung der Verbindungen der Formel VIII, worin R¹ nicht = H, abgewandelt. Anstelle der vorstehend angegebenen Reaktionsmischung wird eine Mischung aus 0,1 Mol der Tetraoxoverbindung der Formel VIII, 0,25 Mol Kaliumcarbonat und 0,3 Mol Benzylhalogenid der Formel IX in 300 ml Dimethylformamid eingesetzt.

40 Nach den vorstehenden allgemeinen Arbeitsvorschriften wurden die folgenden in Tabelle A angegebenen Verbindungen hergestellt.

45

Tabelle A

| 50 Substanz Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | R ¹¹ | Bemerkungen Fp. in °C |
|-----------------------|--|------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| | | | | | |
| A1 | n-C ₄ H ₉ | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | Fp.: 110 |
| A2 | Cyclopropyl—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | Öl* |
| 55 A3 | (CH ₃) ₂ CH—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | Öl* |
| A4 | (CH ₃) ₂ CH— | —(CH ₂) ₄ — | | Benzyl | Öl* |
| A5 | Cyclopropyl—CH ₂ — | —(CH ₂) ₄ — | | Benzyl | Öl* |
| 60 A6 | (CH ₃) ₂ CH—CH ₂ — | —(CH ₂) ₄ — | | Benzyl | Öl* |
| A7 | Benzyl | —(CH ₂) ₄ — | | Benzyl | Öl* |
| A8 | Benzyl | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | Fp.: 155–157 |
| 65 A9 | Cyclohexyl—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | Fp.: 129–131 |

*) Öl wurde als Öl weiterverarbeitet.

B) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel X zu 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel IVc.

In einem Dreihalskolben werden 0,1 Mol Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml einer Lösung aus 70 ml absolutem Tetrahydrofuran und 30 ml absolutem Toluol auf eine Ölbadtemperatur von 80°C erwärmt. Sodann werden langsam 0,025 Mol der Tetraoxoverbindung in 100 ml einer Mischung Tetrahydrofuran/Toluol 70/30 zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 4 Stunden lang bei 120°C reagieren gelassen. Anschließend wird unter basischen Bedingungen hydrolysiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die gebildeten 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen werden durch Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck abgetrennt.

Nach dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid wurden die in der nachstehenden Tabelle B angegebenen 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel IVc hergestellt.

Tabelle B

| Substanz IVc Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | R ¹¹ | Bemerkungen Siedepunkt in °C (0,01 Torr) Fp. in °C | Gaschrom. Retentions- zeit in min. (Säule A oder B) |
|------------------------|--|------------------------------------|-----------------|-----------------|--|---|
| B1 | n-C ₄ H ₉ | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | Siedep.: 170 | |
| B2 | Cyclopropyl—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | | 11,54 (A) |
| B3 | (CH ₃) ₂ CH—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | | 9,85 (B) |
| B4 | (CH ₃) ₂ CH— | —(CH ₂) ₄ — | | Benzyl | | 10,84 (A) |
| B5 | Cyclopropyl—CH ₂ — | —(CH ₂) ₄ — | | Benzyl | | 6,29 (B) |
| B6 | (CH ₃) ₂ CH—CH ₂ — | —(CH ₂) ₄ — | | Benzyl | | 12,67 (A) |
| B7 | Benzyl | —(CH ₂) ₄ — | | Benzyl | | 7,24 (B) |
| B8 | Benzyl | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | Siedep.: 230 | |
| B9 | Cyclohexyl—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | Benzyl | Siedep.: 170 | 13,23 (A) |

C) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Debenzylierung der 3,7-disubstituierten 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel IV zu N-monosubstituierten 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel II.

0,2 Mol einer Verbindung der Formel IV werden in 600 ml Äthanol gelöst und die Lösung wird mit 10 g Palladium/Kohle-Katalysator versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 5 Atmosphären ca. 6 Stunden hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wird die Lösung von dem Katalysator abgetrennt und eingeengt. Die gebildeten Verbindungen der Formel II werden mit Hilfe von Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck abgetrennt.

Nach der vorstehenden allgemeinen Vorschrift zur Debenzylierung wurden die in der folgenden Tabelle C angegebenen 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel II hergestellt.

Tabelle C

| Substanz IVc Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | Bemerkungen Siedepunkt in °C (0,01 Torr) Fp. in °C | Gaschrom. Retentions- zeit in min. (Säule A oder B) |
|---|--|------------------------------------|-----------------|--|---|
| C1 | n-C ₄ H ₉ | CH ₃ | CH ₃ | Siedep.: 145 | |
| C2 | Cyclopropyl—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | | 7,74 (A) |
| C3 | (CH ₃) ₂ CH—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | | 5,78 (B) |
| C4 | Cyclopropyl—CH ₂ — | —(CH ₂) ₄ — | | 2WS: Fp. 75 | 4,59 (B) |
| C5 | (CH ₃) ₂ CH— | —(CH ₂) ₄ — | | 2WS: Fp. 115 | 8,71 (A) |
| C6 | (CH ₃) ₂ CH—CH ₂ — | —(CH ₂) ₄ — | | | 9,32 (A) |
| C7 | Benzyl | —(CH ₂) ₄ — | | | 12,38 (A) |
| C8 | Benzyl | CH ₃ | CH ₃ | Siedep.: 180 | |
| C9 | Cyclohexyl—CH ₂ — | CH ₃ | CH ₃ | n. b. | |
| WS = Hydrogentartrat. | | | | | |
| n. b. = nicht bestimmt, ohne Reinigung weiterverarbeitet. | | | | | |

Beispiel I

7-Cinnamyl-3-isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan enthaltende Tabletten.

Es werden Tabletten in folgender Zusammensetzung pro Tablette hergestellt:

| | |
|---|--------|
| 7-Cinnamyl-3-isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan | 20 mg |
| Maisstärke | 60 mg |
| Milchzucker | 135 mg |
| Gelatine (als 10%ige Lösung) | 6 mg |

Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden mit der 10%igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste wird zerkleinert, und das entstandene Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht und getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfsstoffen vermischt:

| | |
|------------------|------|
| Talkum | 5 mg |
| Magnesiumstearat | 5 mg |
| Maisstärke | 9 mg |

und sodann zu Tabletten von 240 mg verpreßt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.